

ドイツ連邦共和国	5 7 24	P2337461.0
特許庁		



特 許 願

(特許法第33条ただし書)
(の規定による特許出願)

特許庁長官 新 藤 英 雄 殿

1. 発明の名称

インドール誘導体の製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の略 2

3. 発 明 者

住 所 ドイツ連邦共和国リムバウハ・リングシュトラッセ 18

氏 名 アルフレート・ゴベラーグ (ほか4名)

4. 特許出願人

住 所 ドイツ連邦共和国マンハイム・ヴァルトホーフ・ザント
ホーフエル・ストラーセ 112-132

名 称 ベーリング・マンハイム・ゲゼルシャフト・ミット・ベシ
ユレンカテル・ハフツング

代表者 同 ハンス・カススタン・ヴェルネル
ヴェルナル・グーテン

国 籍 ドイツ連邦共和国

5. 代 理 人

住 所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号
新東京ビルディング 電話(216)5031~5番

氏 名 (0817) 弁護士 ローランド・ゾンデルホフ



⑩ 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 50-41880

④公開日 昭50.(1975) 4. 16

②特願昭 49-85041

③出願日 昭49.(1974) 7.24

審査請求 未請求 (全10頁)

庁内整理番号

7306 44

7043 44

②日本分類

16 E462

30 B4

⑤Int.Cl²

C07D401/12

A61K 31/40

A61K 31/495

C07D401/12

C07D295/08

C07D209/32

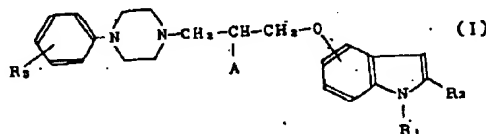
明 細 書

1 発明の名称

インドール誘導体の製法

2 特許請求の範囲

(1) 一般式 I :



〔式中 R₁ は水素又はアルキル基を表わし、R₂

は水素、アルコキシカルボニル基又はカルボ

キシル基を表わし、R₃は水素、ハロゲン原子

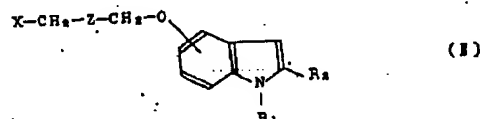
、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメ

ルカプト基を表わし、かつ A は水素原子又は

ヒドロキシル基を表わす〕のインドール誘導

体並びに製薬学的に認容性の塩を製造するに

当り、自公知の方法で一般式 I :



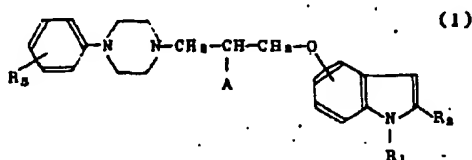
〔式中 R₁ 及び R₂ は前記のものを表わし、Z は基：>C=O 又は >CH-A を表わし (ここで A は前記のものを表わす)、かつ X は反応性基を表わし、その際 X は A と一価になつて酸素原子であつても良い〕の化合物を一般式 II :



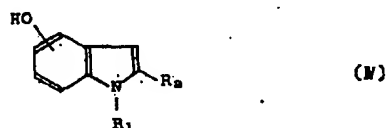
〔式中 R₃ は前記のものを表わす〕の化合物と反応させ、Z が基：>C=O を表わす場合には引続き還元し、次いで R₂ がカルボキシル基又はアルコキシカルボニル基を表わす場合には場合によりエステル化、鹼化又はエステル交換により任意の方法で変換し、こうして得られる一般式 I の化合物を製薬学的に認容性の塩に変換することを特徴とする、インドー

ル誘導体の製法。

(a) 一般式 I :



〔式中R₁は水素又はアルキル基を表わし、R₂は水素、アルコキシカルボニル基又はカルボキシル基を表わし、R₃は水素、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を表わし、かつAは水素原子又はヒドロキシル基を表わす〕のインドール誘導体並びに製薬学的に認容性の塩を製造するに當り、自公知の方法で式Ⅱ :



〔式中R₁は水素又はアルキル基を表わし、R₂は水素、アルコキシカルボニル基又はカルボキシル基を表わし、R₃は水素、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を表わし、かつAは水素原子又はヒドロキシル基を表わす〕の新規インドール誘導体、その薬学的に認容性の塩、その製法並びに一般式 I の化合物を含有する製薬製剤に関する。

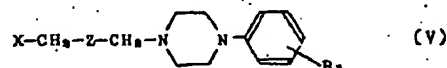
一般式 I の化合物及びその薬学的に認容性の塩は僅かな毒性で卓越した血圧降下作用、従つて抗高血圧性の性質を有する。

置換分 R₁ 及び R₂ のアルキル基は炭素原子数 1~6、有利に 1~3 個を含む。アルコキシ、アルコキシカルボニル基及びアルキルメルカプト基のアルキル基は炭素原子数 1~4 個を含有する。フェニル、ピペラジニル、アルコキシフェニル基は有利にインドール環の 4-又は 5-位に存在する。

本発明による、一般式 I の化合物の製法は、自公知の方法で

特開 昭50-41880 (2)

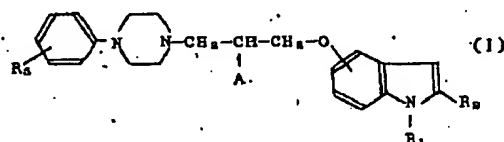
〔式中 R₁ 及び R₂ は前記のものを表わす〕のインドール誘導体を式 V :



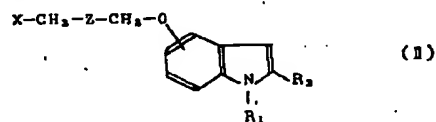
〔式中R₃、Z及びXは前記のものを表わす〕の化合物と反応させ、Zが基：>C=Oを表わす場合には引続き還元し、次いでR₃がカルボキシル基又はアルコキシカルボニル基を表わす場合には場合によりエステル化、縮化又はエステル交換により任意の方法で変換し、こうして得られる一般式 I の化合物を製薬学的に認容性の塩に変換することとを特徴とする、インドール誘導体の製法。

3 発明の詳細な説明

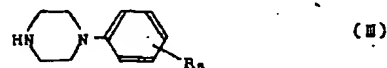
本発明は一般式 I :



a) 一般式 II :

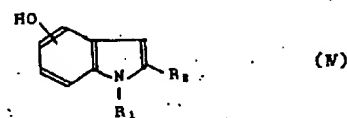


〔式中R₁及びR₂は前記のものを表わし、Zは基：>C=O又は>CH-Aを表わし、その際Aは前記のものを表わし、かつXは反応性基を表わし、その際XはAと一緒になつて酸素原子であっても良い〕の化合物を一般式 II :



〔式中R₃は前記のものを表わす〕の化合物と反応させ、Zが基：>C=Oを表わす場合には引続き還元するか、又は

b) 式 II :



フェニル)-ビペラジニル-1]-プロボキシ
}-インドールが融点165~166℃のマレ
イン酸塩として得られる(収率:理論値の65
%)。

出発物質として使用する5-(2,3-エポ
キシ-プロボキシ)インドールは次の様にして
製造する:

5-ヒドロキシ-インドール13.3gを窒素
下にジオキサン150mlと1N-苛性ソーダ溶
液110mlの混合物中に溶かす。この溶液にエ
ピクロルヒドリン30gを添加し、5時間40
~48℃で攪拌する。反応終結後反応混合物を
水1Lで希釈し、塩化メチレン300mlで4度
振出す。塩化メチレン相を硫酸ナトリウム上
で乾燥し、蒸発濃縮する。残渣を酸化アルミ
ニウム200gで塩化メチレンを用いてクロマト
グラフィー処理をする。フラクションの蒸発濃
縮後残渣をエーテル-リグロインから再結晶し
て融点80~82℃の5-(2,3-エポキシ
-プロボキシ)インドール12.5gが得られる。

5-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロ
ル-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロボ
キシ}-1-メチル-インドール

5-(2,3-エポキシ-プロボキシ)-1-
メチル-インドール7.5g及び1-(2-クロ
ル-フェニル)-ビペラジン7.3gをアル
コール200ml中で5時間還流加熱する。引続
きアルコールを溜去し、残渣を塩化メチレンに
吸収し、かつ塩基性酸化アルミニウム200g
でクロマトグラフィー処理をする。塩化メチ
レンの溜去後に得られる残渣をエーテル、次いで
エタノールから再結晶する。5-{2-ヒドロ
キシ-3-[4-(2-クロル-フェニル)-
ビペラジニル-1]-プロボキシ}-1-メチ
ル-インドール(融点80~92℃)8.9g
が得られる。

同様にして5-(2,3-エポキシ-プロボ
キシ)-1-メチル-インドール7.5g及び
1-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジン
7.1gから5-{2-ヒドロキシ-3-[4

例 2

5-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メト
キシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロ
ボキシ}-インドール

5-(2,3-エポキシ-プロボキシ)-イ
ンドール7.0gをアルコール200ml中で1-
(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジン7.1g
と一緒に5時間沸騰加熱する。次いでこの溶液
を真空中で蒸発濃縮し、残渣を塩基性酸化アル
ミニウム200gで塩化メチレンを用いてクロ
マトグラフィー処理をする。精製した塩基をイ
ソプロパノール中に吸収し、エーテル性塩酸で
酸性にする。沈殿する5-{2-ヒドロキシ-
3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペ
ラジニル-1]-プロボキシ}-インドールの
ジヒドロクロリドを直ちに吸引濾過し、エタノ
ールから再結晶する。この塩は215~217
℃で溶解する。収量:10.5g(理論値の62
%)。

例 3

5-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル
-1]-プロボキシ}-1-メチル-インドール
(融点82~85℃)が得られる。収率:理
論値の60%。

出発物質として使用する5-(2,3-エポ
キシ-プロボキシ)-1-メチル-インドール
を、5-(2,3-エポキシ-プロボキシ)-イ
ンドールの製造のための例1の配成と同様に
して5-ヒドロキシ-1-メチル-インドール
とエピクロルヒドリンとの反応により製造する。
その際使用する5-ヒドロキシ-1-メチル-
インドール(融点140~142℃)は5-ベン
ジル-オキシ-インドールのメチル化、引続
くペラジウム/活性炭-触媒上での接触的水素
化による脱ベンジル化により得られる。

例 4

5-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロ
ル-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロボ
キシ}-インドール-2-カルボン酸メチルエ
ステル

5-(2,3-エポキシ-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸-メチルエステル7.4g及び1-(2-クロル-フェニル)-ピペラジン5.9gをメタノール150ml中で4時間加熱する。次いで溶液を50mlに濃縮し、冷却させる。その際析出する化合物を吸引濾過し、かつメタノール-塩化メチレンから再結晶する。5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロル-フェニル)-ピペラジニル-1]-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(融点138~140℃)8.5g(理論値の64%)が得られる。

同様にして5-(2,3-エポキシ-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸メチルエステル4.2g及び1-(メトキシ-フェニル)-ピペラジン3.4gから5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジニル-1]-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(融点164~166℃)が得られる。収量:4.8g(理

性にする。生じる沈殿物を吸引濾過し、メタノールから再結晶する。5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジニル-1]-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸(融点263~264℃)5g(理論値の90%)が得られる。

例 8

5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチル-フェニル)-ピペラジニル-1]-プロポキシ]-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル

5-(2,3-エポキシ-プロポキシ)-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル5.2g及び1-(2-メチル-フェニル)-ピペラジン3.6gをアルコール200ml中で5時間一煎に還流加熱する。引続き溶液を真空中で蒸発濃縮し、かつ残液をアルコールから再結晶する。5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチル-フェニル)-ピペラジニル-1]-プロポキシ]-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(融点128℃)8.5g(理論値の75%)が得られる。

論値の65%)。

出発物質として使用する5-(2,3-エポキシ-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸メチルエステルは例1で記載した5-(2,3-エポキシ-プロポキシ)-インドールと同様にして5-ヒドロキシ-インドール-2-カルボン酸メチルエステルとエピクロルヒドリンとの反応により製造した。エーテル-リグロインから再結晶した化合物は150~152℃で溶解する。

例 5

5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジニル-1]-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸

5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジニル-1]-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(例4)5.7g及び1N-メタノール性苛性ソーダ溶液150mlを2時間沸騰加熱する。濃縮し、活性炭で処理し、希硫酸で調整

ル-2-カルボン酸メチルエステル(融点128℃)8.5g(理論値の75%)が得られる。

同様にして5-(2,3-エポキシ-プロポキシ)-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル3.9g及び1-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン3gから5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジニル-1]-プロポキシ]-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(融点144~146℃)4.6g(理論値の68%)が得られる。

5-(2,3-エポキシ-プロポキシ)-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル8.5g及び1-(2-クロル-フェニル)-ピペラジン5gは5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロル-フェニル)-ピペラジニル-1]-プロポキシ]-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(融点132℃)6.3g(理論値の55%)を与える。

出発物質として使用する5-(2,3-エポキシ-プロポキシ)-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステルを、例1で記載した5-(2,3-エポキシ-プロポキシ)-インドールの製造と同様にして5-ヒドロキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステルとエピクロルヒドリンとを反応させることにより、製造する。アルコールから再結晶して化合物は90~94℃で溶解する。

5-ヒドロキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(融点145~148℃、メタノールから)は、5-ベンジロキシ-インドール-2-カルボン酸メチルエステルのメチル化、引続きペラジウム/活性炭-炭素上での接触的水素化することによる脱ベンジル化により得る。

例 7

5-[3-(4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1)-プロポキシ]-1-メチル-インドール

酸メチルエステル8.2gの溶液中に窒素下に水素化ナトリウム1gを投入する。次いで1-(4-フェニル-ビペラジニル-1)-3-クロール-プロパン10gを添加し、パツチを12時間室温で攪拌する。次いで溶液を減圧下に蒸発乾固し、残渣を水50ml中に吸収し、かつ塩化メチレンで振出す。塩化メチレン抽出物を蒸発乾固し、残渣をアルコールから再結晶する。5-[3-(4-フェニル-ビペラジニル-1)-プロポキシ]-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(融点167~169℃)11g(理論値の67%)が得られる。

同様にして5-ヒドロキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル8.2gと1-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-3-クロール-プロパン11gから5-[3-(4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1)-プロポキシ]-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチ

ジオキサン300ml中5-ヒドロキシ-インドール6.85gと1-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-3-クロール-プロパン13.5gの溶液を1N-苛性ソーダ溶液58mlの添加後に窒素下に10時間室温で攪拌する。引続き溶液を真空中で蒸発濃縮し、残渣を塩化メチレンに吸収し、塩基性酸化アルミニウム200gでクロマトグラフィー処理をする。塩化メチレンの溜去により得られる残渣をエーテル/リグロインから再結晶する。5-[3-(4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1)-プロポキシ]-インドール(融点83~85℃)8.4g(理論値の46%)が得られる。

例 8

5-[3-(4-フェニル-ビペラジニル-1)-プロポキシ]-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル

ジメチルホルムアミド100ml中5-ヒドロキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン

ルエステル10.5g(理論値の60%)が得られる。

例 9

4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-インドール

4-(2,3-エポキシ-プロポキシ)-インドール5.8g、1-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル5.9g及びローブタノール25mlを $\frac{1}{2}$ 時間沸騰加熱する。溶液を真空中で蒸発濃縮し、残渣をエーテル中に吸収する。析出する結晶を吸引濾過し、エタノールから再結晶する。融点145~148℃の4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-インドール7.4g(理論値の63%)が得られる。

例 10

4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロール-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-インドール

4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドール 5.8g、1-(2-クロルフエニル)-ビベラジン 6.0g 及び n-ブタノール 25ml を 1 時間沸騰加熱する。真空中で蒸発乾固し、残渣をエーテル中に溶かす。これにメタノール 25ml 中マレイン酸 3.8g の溶液を少量づつ加える。先ず油状で沈殿し、後に結晶沈殿する沈殿物を吸引濾過し、エタノールから再結晶する。4-[2-ヒドロキシ-3-(4-(2-クロルフエニル)-ビベラジニル-1)-プロポキシ]-インドールが融点 177~178℃ のマレイン酸塩として得られる (11.5g; 理論値の 70%)。

同様にして 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドールと 1-フェニルビベラジンから 4-[2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビベラジニル-1)-プロポキシ]-インドールが融点 194~196℃ のマレイン酸塩として得られ (理論値の 49%)、4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドールと 1-

同様にして 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステルと 1-(2-クロルフエニル)-ビベラジンから融点 178℃ の 4-[2-ヒドロキシ-3-(4-(2-クロルフエニル)-ビベラジニル-1)-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (理論値の 62%) が; 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び 1-(2-メトキシフェニル)-ビベラジンから融点 164~167℃ の 4-[2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)-ビベラジニル-1)-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (理論値の 46%) が; 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステルと 1-(3-ブロムフェニル)-ビベラジンから融点 134~135℃ の 4-[2-ヒドロキシ-3-(4-(3-ブロムフェニル)-ビベラジニル-1)-プロポキシ]-イン

(2-メチルフエニル)-ビベラジンから 4-[2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メチルフエニル)-ビベラジニル-1)-プロポキシ]-インドールが融点 164~165℃ のマレイン酸塩として得られる (理論値の 66%)。

例 11

4-[2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビベラジニル-1)-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 7.5g 及び 1-フェニルビベラジン 4.9g を n-ブタノール 100ml 中で 2~3 時間沸騰加熱する。溶液の冷却後に生じる沈殿物を吸引濾過し、エチレングリコールジメチルエーテルから再結晶する。融点 177~179℃ の 4-[2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビベラジニル-1)-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 5.4g (理論値の 44%) が得られる。

インドール-2-カルボン酸エチルエステル (理論値の 35%) が; 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステルと 1-(2-メチルフエニル)-ビベラジンから融点 161~162℃ の 4-[2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メチルフエニル)-ビベラジニル-1)-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (理論値の 62%) が; 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-1-メチルインドール-2-カルボン酸エチルエステルと 1-(2-メトキシフェニル)-ビベラジンから 4-[2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)-ビベラジニル-1)-プロポキシ]-1-メチルインドール-2-カルボン酸エチルエステルがマレイン酸塩として (理論値の 25%) (これは 60℃ で半融する); 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-1-n-プロピルインドール-2-カルボン酸エチルエステルと 1-(2-メトキシフェニル)-ビベラジンか

ら融点97~100℃の4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-1-n-プロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(理論値の18%)が得られる。

出発物質として使用する4-(2,3-エポキシ-プロポキシ)-1-メチル-もしくは-1-ロープロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステルを4-ヒドロキシ-1-メチル-もしくは-1-ロープロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステルとエピクロルヒドリンとの反応により製造する。

4-ヒドロキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル並びに相応する1-ロープロピル-化合物は4-ベンジルオキシ-インドール-2-カルボン酸エチルエステルのメチル化もしくはプロピル化及び引続きパラジウム/活性炭-触媒上での接触的水素化による脱ベンジル化により得られる。

例 12

シフエニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸(理論値の80%)が; 4-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラジニル-1)-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから4-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラジニル-1)-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸が融点255~258℃(分解)の水和物として(理論値の50%)得られる。

例 13

5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-1-プロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-(2,3-エポキシ-プロポキシ)-1-プロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル7.1g及び1-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジン4.6gをアルコール120ml中で4時間沸騰加熱する。アルコール

4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロルフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸

4-(2-ヒドロキシ-3-[4-2-クロルフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル6.0g及び水酸化カリウム1.0gを水50ml中で3時間沸騰加熱する。希酢酸で弱酸性にし、かつ生じる沈殿物を吸引濾過する。更に希アンモニアに溶かし、希塩酸で沈殿させることにより精製して4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロルフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸(融点225~228℃)3.3g(理論値の57%)が得られる。

同様にして4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから185℃で半融する4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキ

の溜去後残渣を塩基性酸化アルミニウム100gで塩化メチレンを用いてクロマトグラフィー処理をし、引続きアルコールから再結晶する。融点104℃の5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-1-プロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル7.4g(理論値の84%)が得られる。

出発化合物として使用する5-(2,3-エポキシ-プロポキシ)-1-プロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(融点82~83℃; エーテル-リグロインから)は5-ヒドロキシ-1-プロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステルとエピクロルヒドリンとの反応により例1に記載した5-(2,3-エポキシ-プロポキシ)-インドールと同様にして製造する。その際使用する5-ヒドロキシ-1-プロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステルは5-ベンジルオキシ-インドール-2-カルボン酸エチルエステルと炭化

プロピルとの反応、引続く脱ベンジル化により得られる。

例 14

5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルメルカプト-フェニル)-ビベラジニル-1]-プロポキシ]-インドール

例1と同様にして5-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドール4.7gを1-(2-メチルメルカプト-フェニル)-ビベラジン8.2gと反応させ、得られる塩基をマレイン酸塩に変換する。アルコールから再結晶して5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルメルカプト-フェニル)-ビベラジニル-1]-プロポキシ]-インドール-マレイン酸塩(融点151~153℃)が得られる。収率:理論値の53%。

例 15

4-{3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビベラジニル-1]-プロポキシ}-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

4-{3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビベラジニル-1]-プロポキシ}-インドール-2-カルボン酸

例15からのエステル7.3g及び水酸化ナトリウム0.7gを水100mlとジオキサン50mlの混合物中で8時間沸騰加熱する。薄層クロマトグラムによればエステルはもはや存在しなかつた。ジオキサンを真空中で蒸去し、残留する水相をエーテルで振盪し、活性炭を用いて清澄の後酢酸の添加により酸性にする。更に苛性ソーダ溶液に溶かし、かつ酢酸で沈澱させて精製の後、最後に融点180~182℃の4-{3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビベラジニル-1]-プロポキシ}-インドール-2-カルボン酸5.7g(理論値の83%)が得られる。

同様にして4-{3-[4-(2-クロルフェニル)-ビベラジニル-1]-プロポキシ}-1-メチル-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから融点239℃の4-{3-[

4-(3-ブロムプロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル10g、1-(2-メトキシフェニル)-ビベラジン9.3g及びN-エチルジイソプロピルアミン8.0gをイソプロパノール250ml中で8時間沸騰加熱する。48時間室温で放置後生じる沈澱物を吸引濾過し、メタノール/水から活性炭の添加後に再結晶する。融点140~142℃の4-{3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビベラジニル-1]-プロポキシ}-インドール-2-カルボン酸エチルエステル11.9g(理論値の90%)が得られる。

出発物質として使用する4-(3-ブロムプロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステルは、4-ヒドロキシ-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(モノナトリウム塩として)と1,3-ジブロムプロペンとの反応により得られる。融点(イソプロパノールから):165~166℃。

例 16

4-(2-クロルフェニル)-ビベラジニル-1-プロポキシ}-1-メチル-インドール-2-カルボン酸が得られる(理論値の80%)。

代理人 弁護士 ローランド・ゾンデルホフ
(ほか1名)

6. 添附書類の目録

- | | |
|------------|-----|
| (1) 明細書 | 1 通 |
| () 図面 | 通 |
| (2) 委任状 | 1 通 |
| (3) 優先権証明書 | 1 通 |
| () 出願書申請書 | 通 |

7. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(a) 発明者

住所 ドイツ連邦共和国ヘッダスハイム・フィヒテンシュトラッセ
8
氏名 ヴォルフガング・カムペ
住所 ドイツ連邦共和国マンハイム・エス6, 35
氏名 マックス・ティール
住所 ドイツ連邦共和国マンハイム・フォーゲルスタンク・アイゼン
アッヘル・ヴェーク 75
氏名 カール・デイトマン
住所 ドイツ連邦共和国ヘムスバッハ・テイルツツテルシュトラッ
セ 30
氏名 ギスベルト・シュボーネル

(b) 代理人

住所 〒900 沖縄県那覇市上之原 303番地のB
テック・ウキダ・ウキダ
中小企業会館 301号室
氏名 弁護士 ラインハルト・アインゼル

